

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВАНКОМІЦИН-ТЕВА
(VANCOMYCIN-TEVA)

Склад:

діюча речовина: ванкоміцин;

1 флакон містить 500 мг або 1000 мг ванкоміцину (у вигляді ванкоміцину гідрохлориду);

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Глікопептидні антибіотики. Код АТС J01X A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, які є чутливими до препарату, а також для пацієнтів з алергією до пеніцилінів і цефалоспоринів в анамнезі:

- ендокардит;
- сепсис;
- остеомієліт;
- інфекції центральної нервової системи;
- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- стафілококовий ентероколіт (для застосування внутрішньо);
- псевдомембранозний коліт (для застосування внутрішньо).

Запобігання ендокардиту у пацієнтів з підвищеною чутливістю до пеніцилінових антибіотиків, інфекцій після хірургічних процедур у порожнині рота і ЛОР-органів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ванкоміцину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози. Ванкоміцин застосовувати для внутрішньовенного введення при лікуванні загрозливих для життя інфекцій. У жодному разі ванкоміцин не можна вводити у вигляді болюсної ін'єкції або внутрішньом'язово через болючість та можливий некроз у місці введення.

Реакції на введення препарату можуть залежати як від концентрації розчину, що вводиться, так і від швидкості його введення. Для лікування дорослих рекомендується, щоб концентрація при введенні не перевищувала 5 мг/мл та швидкість введення не перевищувала 10 мг/хв. Окремим хворим, яким необхідно обмежувати кількість введеної рідини, можна вводити препарат з концентрацією до 10 мг/мл, але швидкість введення не має перевищувати 10 мг/хв. Висока концентрація введеного препарату збільшує ризик виникнення побічних реакцій.

Тривалість лікування залежить від терапевтичних показань, при яких застосовується препарат.

Внутрішньовенне застосування препарату.

Розвести вміст флакона по 500 мг у 10 мл або вміст флакона по 1 г у 20 мл води для ін'єкцій. Після розведення флакони з розчином препарату можуть зберігатися у холодильнику протягом 14 діб.

Потрібне подальше розведення: до розчинів, що містять 500 мг або 1 г ванкоміцину, слід додати щонайменше 100 мл або 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози для ін'єкцій відповідно. Отриманий розчин може зберігатися у холодильнику протягом 2 тижнів без суттєвої втрати активності.

Кінцева концентрація отриманого розчину ванкоміцину не має перевищувати 5 мг/мл.

Водний розчин ванкоміцину можна розводити такими інфузійними розчинниками:

- 5 % розчин глюкози та 0,9 % розчин хлориду натрію,
- розчин Рінгера лактатний,
- розчин Рінгера лактатний та 5 % розчин глюкози,

– розчин Рінгера ацетатний.

Розчини ванкоміцину, отримані за допомогою вищезазначених розчинників, можуть зберігатись у холодильнику протягом 96 годин

Перед застосуванням розведеного розчину слід переконатися, що відсутній осад або зміна кольору.

Препарат вводити безперервно внутрішньовенно краплинно протягом 60 хв.

Пацієнти з нормальною функцією нирок.

Дорослі: 500 мг кожні 6 годин або 1000 мг кожні 12 годин. Розчин вводити внутрішньовенно інфузійно не менше 60 хв. Максимальна разова доза – 1000 мг, максимальна добова доза – 2 г.

Діти.

Новонароджені віком до 7 днів: початкова доза становить 15 мг/кг маси тіла, а потім – по 10 мг/кг маси тіла кожні 12 годин.

Новонароджені віком від 7 днів до 1 місяця: початкова доза становить 15 мг/кг маси тіла, а потім – по 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин.

Діти віком від 1 місяця: звичайна доза ванкоміцину становить 10 мг/кг маси тіла кожні 6 годин.

Максимальна разова доза для дітей становить 15 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза – 2 г.

Концентрація приготовленого розчину ванкоміцину для дітей не має перевищувати 2,5-5 мг/мл. Розчин слід вводити протягом не менше 60 хв.

Пацієнти літнього віку: можлива потреба у зниженні дози внаслідок зумовленого віком зниження ниркової функції.

Пацієнти з надмірною масою тіла: можлива потреба у коригуванні стандартної добової дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потребують коригування добової дози.

Пацієнти з розладами функції нирок.

Слід відкоригувати дозування відповідно до кліренсу креатиніну за нижченаведеною таблицею.

Коли відома концентрація креатиніну в сироватці крові, застосовувати таку формулу (з урахуванням статі, маси тіла та віку пацієнта) для визначення кліренсу креатиніну. Розрахований кліренс креатиніну (мл/хв) лише визначають, а точний показник кліренсу креатиніну слід вимірювати.

Чоловіки:	$\frac{\text{Маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік (у роках)})}{72 \times \text{концентрацію креатиніну в сироватці крові (мг/дл)}}$
-----------	--

Жінки: 0,85 x значення одержане за наведеною вище формулою.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза ванкоміцину (мг/добу)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Початкова доза препарату має становити 15 мг/кг маси тіла, навіть для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня.

При анурії початкова доза ванкоміцину 15 мг/кг маси тіла призначається до досягнення терапевтичної сироваткової концентрації. Підтримуюча доза становить 1,9 мг/кг/добу.

Для пацієнтів із значною нирковою недостатністю рекомендують призначати 250-1000 мг препарату 1 раз на день з перервою у кілька днів.

Режим дозування при проведенні гемодіалізу

Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, доза насичення становить 1000 мг, підтримуюча доза – 1000 мг препарату кожні 7-10 днів. При застосуванні полісульфонових мембран для проведення гемодіалізу необхідне збільшення підтримуючої дози ванкоміцину.

Вміст креатиніну в сироватці крові має бути постійним показником функції нирок. В іншому випадку

отримані показники кліренсу креатиніну не дійсні. Рекомендується спостереження за концентрацією ванкоміцину в сироватці крові у випадках, коли ризик токсичності перевищує зазначені показники: через 2 години після інфузії 1 г препарату пік концентрації становить 20-50 мг/л та мінімальна концентрація до введення наступної дози – 5-10 мг/л. У випадку, коли зазначені показники перевищені, рекомендується перегляд дозування.

Введення внутрішньо

Ванкоміцин погано всмоктується після перорального застосування, тому його можна призначати цим способом тільки для лікування стафілококового ентероколіту та псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile*.

Розчин для застосування внутрішньо готують додаванням до вмісту флакона ванкоміцину по 500 мг 30 мл води. Отриманий розчин можна застосовувати перорально або вводити через назальний зонд. Для поліпшення смаку до розчину можна додати солодкий сироп зі смаковими добавками.

Дорослі: звичайна добова доза становить 500-1000 мг, розподілених на 3-4 прийоми, протягом 7-10 днів.

Максимальна добова доза не має перевищувати 2 г.

Діти: звичайна добова доза становить 40 мг/кг маси тіла, розподілених на 3-4 прийоми, протягом 7-10 днів. Максимальна добова доза не має перевищувати 2 г.

Побічні реакції.

Під час або одразу після швидкого введення препарату у поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні реакції (артеріальна гіпотензія, задишка, диспное, кропив'янка або свербіж), розлади серцевої діяльності (серцева недостатність, аж до зупинки серця). Швидке введення препарату може також спричинити приплив крові до верхньої частини тіла або біль чи спазми м'язів грудей та спини. Ці реакції зазвичай зникають за 20 хв, але можуть спостерігатися протягом кількох годин. Такі реакції практично не зустрічаються при повільному введенні препарату протягом 60 хв.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія*, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія.

*Можлива зворотна нейтропенія. Вона зазвичай починається через 1 тиждень або пізніше після введення терапії ванкоміцином або після отримання загальної дози 25 г або більше.

З боку серцево-судинної системи: серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, флебіт, васкуліт, зупинка серця (ці реакції переважно пов'язані зі швидкою інфузією препарату).

З боку дихальної системи: диспное, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, псевдомембранозний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, кропив'янка, екзантема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, синдром Лайєлла, IgA-бульозний дерматит, токсичний епідермальний некроліз.

З боку органів слуху і рівноваги: шум або дзвін у вухах, зниження гостроти слуху, постійна або тимчасова втрата слуху, вертиго

Ототоксичний вплив спостерігався найчастіше при застосуванні препарату у високих дозах або при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами ототоксичної дії та при знижених функціях нирок чи ушкодженнях слуху.

З боку імунної системи: анафілактоїдна реакція (реакція, пов'язана з інфузією), реакції гіперчутливості, анафілактоїдний шок (реакція, пов'язана з інфузією).

Інфекції та інвазії: псевдомембранозний коліт.

Результати лабораторних досліджень: збільшений рівень креатиніну в сироватці крові, збільшений рівень сечовини сироватки, підвищення рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гамма-глутаміл транспептидази, білірубину, лейцин-амінопептидази.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми (реакція, пов'язана з інфузією).

З боку нервової системи: запаморочення, парестезія.

З боку нирок та сечових шляхів: інтерстиціальний нефрит*, азотемія, гостра ниркова недостатність.

*Можливе ослаблення функції нирок (яке зазвичай супроводжується збільшенням рівня сироваткового креатиніну або азоту сечовини сироватки), в основному після застосування великих доз лікарського засобу. Інтерстиціальний нефрит зустрічається рідко. У більшості випадків такі побічні ефекти відзначені у пацієнтів, які приймали одночасно з ванкоміцином аміноглікозиди або мали дисфункцію нирок в анамнезі. При припиненні лікування ванкоміцином азотемія зникла майже у всіх пацієнтів.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення: медикаментозна лихоманка, озноб, зміни у місці ін'єкції, включаючи біль, запалення, подразнення, некроз тканин, біль та спазми м'язів грудей та спини, ріст резистентних бактерій та грибів, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), слъозотеча, запалення слизових оболонок, почервоніння верхньої частини тіла та обличчя.

Передозування.

Передозування характеризується посиленням вираженості побічних явищ.

Рекомендується лікування, спрямоване на підтримання адекватної клубочкової фільтрації. Ванкоміцин погано виводиться шляхом діалізу. Надлишок ванкоміцину видаляють шляхом гемодіалізації та гемодіалізу із застосуванням полісульфонових мембран.

Специфічний антидот невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо безпечності застосування препарату у період вагітності. Застосування ванкоміцину у I триместрі вагітності протипоказане. Призначення ванкоміцину у II та III триместрах вагітності можливе лише за життєвими показаннями, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода, при цьому необхідно контролювати концентрацію ванкоміцину у сироватці крові. Препарат проникає у грудне молоко, тому при необхідності його застосування слід припинити годування груддю.

Діти. Препарат можна застосовувати дітям одразу після народження.

Особливості застосування.

Швидке введення препарату у формі болюсної ін'єкції (протягом кількох хвилин) може спричинити значну артеріальну гіпотензію, включаючи шок, зрідка з зупинкою серця, тому для зменшення ризику розвитку гіпотензивних реакцій слід контролювати артеріальний тиск пацієнта протягом введення лікарського засобу.

Ванкоміцин застосовувати тільки внутрішньовенно через небезпеку розвитку некрозу м'яких тканин. Для запобігання розвитку побічних реакцій розчин ванкоміцину слід вводити протягом щонайменше 60 хв. Ризик виникнення тромбофлебиту може бути зменшений за рахунок повільного введення розведеного розчину (2,5-5 мг/мл) та зміною місця введення препарату.

Слід відзначити, що побічні реакції, пов'язані зі швидкістю введення препарату, можуть проявитися при будь-якій концентрації та швидкості введення препарату та зникнути після завершення введення препарату.

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, хворим з уже порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди.

При тривалому лікуванні ванкоміцином слід періодично контролювати показники крові, сечі, функцію нирок.

Моніторинг функцій печінки слід проводити регулярно, оскільки захворювання печінки при прийомі ванкоміцину можуть загострюватися у зв'язку з підвищенням рівня білірубіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази і нечастого підвищення лактатдегідрогенази та гамма-глутамін трансферази.

Частота ускладнень, пов'язаних з інфузією (включаючи артеріальну гіпотензію, припливи, гіперемію, кропив'янку та свербіж), зростає при супутньому введенні анестетиків, тому анестезію рекомендовано розпочинати після завершення інфузії ванкоміцину.

Ванкоміцин слід з обережністю застосовувати хворим з алергічними реакціями на тейкопланін, оскільки описані випадки перехресних алергічних реакцій.

У деяких пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника можлива значна системна абсорбція при внутрішньому прийомі ванкоміцину, тому можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із парентеральним застосуванням ванкоміцину.

З особливою обережністю слід застосовувати ванкоміцин недоношеним дітям через незрілість ниркової системи, наслідком чого може бути зростання сироваткової концентрації ванкоміцину.

Рекомендується контролювати рівень концентрації ванкоміцину у сироватці крові недоношених новонароджених та дітей грудного віку.

При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку ототоксичного ефекту, тому препарат слід з обережністю застосовувати хворим з уже порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди.

Тривале застосування ванкоміцину може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів та грибів. Є повідомлення про випадки псевдомембранозних колітів, спричинених *Clostridium difficile* серед пацієнтів, які застосовували ванкоміцин внутрішньовенно.

Повідомлялося, що пацієнти з опіками мають вищі показники загального кліренсу ванкоміцину, внаслідок чого потребують частішого застосування зі збільшенням дози. Під час застосування ванкоміцину таким хворим рекомендується індивідуальне визначення дози та уважне спостереження за станом хворого.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

У період лікування препаратом може знижуватися здатність концентрувати увагу, що слід враховувати при керуванні автомобілем або виконанні роботи, яка вимагає посиленої уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному або послідовному введенні ванкоміцину з іншими препаратами нейротоксичної та/або нефротоксичної дії, зокрема гентаміцином, етакриновою кислотою, аміноглікозидами, амфотерицином В, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином, амікацином, тобраміцином, віоміцином, бацитрацином, поліміксином В, колістином та цисплатином можливе підсилення нефротоксичного та/або ототоксичного впливу ванкоміцину.

Унаслідок синергічної дії з гентаміцином максимальну дозу ванкоміцину слід обмежити 500 мг через кожні 8 годин.

Одночасне призначення ванкоміцину та препаратів для анестезії підвищує ризик гіпотензії, може спричинити еритему, гістаміноподібні припливи, анафілактоїдні реакції.

При введенні ванкоміцину під час або безпосередньо після хірургічної операції дія міорелаксантів, наприклад, сукцинілхоліну може зрости або подовжитися.

Не слід змішувати ванкоміцин із препаратами амінофілін або фторурацил, оскільки властивості ванкоміцину можуть значно зменшуватися з часом.

Комбінація ванкоміцину з аміноглікозидами діє синергічно *in vitro* на *Staphylococcus aureus*, стрептококи неентерококової групи D, ентерококи та *Streptococcus species* (різні види).

Лікарські засоби, які зменшують перистальтику кишечника, протипоказані при псевдомембранозному коліті.

Холестирамін знижує ефективність ванкоміцину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ванкоміцин – це трициклічний глікопептидний антибіотик, отриманий з *Amycolatopsis orientalis*, ефективний проти багатьох грампозитивних мікроорганізмів. Бактерицидна дія ванкоміцину полягає у пригніченні синтезу бактеріальної стінки за рахунок гальмування полімеризації глікопептидів та селективного інгібування синтезу РНК бактерій. Перехресної резистентності між ванкоміцином та іншими антибіотиками не виникає.

Ванкоміцин особливо ефективний відносно: стафілококів, включаючи *Staphylococcus aureus* та *S. epidermidis* (включаючи метицилінрезистентні штами); стрептококи, включаючи *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (головним чином, *Streptococcus faecalis*), *S. bovis*, групу гемолітичних стрептококів, *Streptococcus pneumoniae* (включаючи пеніцилінрезистентні штами); *Clostridium difficile* (у тому числі токсигенні штами-збудники псевдомембранозного ентероколіту); а також дифтеріїди.

До ванкоміцину *in vitro* чутливі *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus species*, *Actinomyces species*, *Clostridium species* та *Bacillus species*. Він не активний *in vitro* відносно грамнегативних бактерій, грибів та мікобактерій.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення 1 г ванкоміцину концентрація у плазмі крові через 2 години становить 23 мг/л та 8 мг/л – через 11 годин після завершення введення. Майже 55 % введеного ванкоміцину зв'язується з білками плазми крові. Після внутрішньовенного введення інгібуюча для мікроорганізмів концентрація препарату виявляється у плевральній, перикардіальній, асцитичній та

синовіальній рідині, у сечі, рідині перитонеального діалізу, у тканинах передсердя. Незважаючи на погане проникнення через м'яку мозкову оболонку за нормальних умов, при наявності запалення ванкоміцин добре проникає у спинномозкову рідину. Метаболізм цього препарату незначний. Період напіввиведення препарату становить у середньому 4-6 годин. У перші 24 години близько 75 % введеної дози ванкоміцину виводиться з сечею шляхом клубочкової фільтрації. У пацієнтів з порушеною функцією нирок виведення ванкоміцину уповільнюється. Так, у пацієнтів з видаленою ниркою період напіввиведення становить 7,5 дня.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована маса майже білого, рожевого або світло-коричневого кольору.

Несумісність.

Розчин ванкоміцину (розчин приготовлений шляхом розчинення порошку у стерильній воді для ін'єкцій і подальшого розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози) має низьке значення рН, що може обумовлювати фізичну або хімічну нестабільність при змішуванні з іншими компонентами. Розчини ванкоміцину не слід змішувати з іншими розчинами, крім тих, сумісність з котрими доведена. Не рекомендується одночасне застосування і змішування розчинів ванкоміцину з хлорамфеніколом, кортикостероїдами, метициліном, гепарином, амінофіліном, цефалоспориновими антибіотиками та фенобарбіталом.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Упаковка. По 500 або 1000 мг у флаконі, по 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження. Н-2100 Годолло, вул. Танчич Мхалі 82, Угорщина.